

De Maastricht Aging Study en het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering

Citation for published version (APA):

Jolles, J., Commissaris, C. J. A. M., Bosma, H., van Boxtel, M. P. J., Ponds, R. W. H. M., Metsemakers, J., Houx, P. J., & Verhey, F. (2001). De Maastricht Aging Study en het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering. In *JAARBOEK PSYCHIATRIE : PSYCHOTHERAPIE* (Vol. 6, pp. 175-193). Bohn Stafleu van Loghum.

Document status and date:

Published: 01/01/2001

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

13. De Maastricht Aging Study en het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering

*J. Jolles, C.J.A.M. Commissaris, H. Bosma, M.P.J. van Boxtel,
R.W.H.M. Ponds, J.F.M. Metsemakers, P.J. Houx
en F.R.J. Verhey*

Inleiding

In de afgelopen decennia is goed gedocumenteerd dat het ouder worden gepaard gaat met vermindering van het cognitief functioneren. Geheugenprocessen, aandacht, probleemoplossend vermogen en vele andere cognitieve functies en vaardigheden nemen af met de leeftijd (Jolles, 1985, 1986; Poon, 1985; Schaie, 1994). Pas de laatste jaren wordt duidelijk dat achteruitgang niet bij elk individu op hetzelfde moment in het leven plaatsvindt. Er zijn individuele verschillen, die leiden tot aparte trajecten in de cognitieve veroudering. Tot dusver is onduidelijk welke factoren bepalend zijn voor het traject dat een individu bij de cognitieve veroudering gaat volgen: succesvol, normaal of pathologisch. Het is een van de hoofdvragen van de cognitieve gerontologie om deze trajecten te onderzoeken, en na te gaan welke factoren deze mogelijk verklaren (Rabbitt, 1990).

Vragen naar individuele trajecten in de cognitieve veroudering zijn het motief voor de Maastricht Aging Study (MAAS).¹ Dit is een grote longitudinale studie naar de hersen- en cognitieve veroudering die sinds 1991 wordt uitgevoerd aan de Universiteit Maastricht. De onderzoeksgroep was in 1991 de eerste die in de literatuur beschreef dat een deel van deze individuele verschillen is geassocieerd met gezondheidgerelateerde variabelen. In de Maastricht Aging Study (MAAS) (Jolles e.a., 1995a, 1998) is een centrale vraag met betrekking tot de ontwikkeling van hersenfunctiestoornissen en psychopathologie: zijn er risicofactoren of beschermende factoren te identificeren in het verouderingstraject? In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de aanpak, de belangrijkste resultaten tot nu toe en het onderzoek dat in de komende periode wordt uitgevoerd.

1 Het MAAS-onderzoek is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van het Nederlands Stimuleringsprogramma Ouderenonderzoek (NESTOR) van de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (vws) en van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (ocw), en verder van de Universiteit Maastricht en de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (nwo).

Veroudering: het cognitieve perspectief

LEEFTIJDSINTRINSIEKE EN -EXTRINSIEKE FACTOREN IN COGNITIEVE VEROUDERING

Het standpunt dat er verschillende patronen zijn in de cognitieve veroudering stamt uit de jaren tachtig (zie Stones e.a., 1990). De onderzoekers Rowe en Kahn (1987) stelden in een artikel in *Science* dat er verschillende vormen van veroudering zijn. In de eerste plaats is er de veroudering die louter en alleen met de fysiologische veroudering van het lichaam te maken heeft, dus met de kalenderleeftijd. Het gaat in dit verband om de zogenaamde succesvolle veroudering. Een tweede soort veroudering is de normale ('usual') veroudering, oftewel de veroudering die je gewoonlijk aantreft. Deze vorm van veroudering wordt mede bepaald door leeftijdsextrinsieke factoren. Een belangrijk deel van de cognitieve gerontologie richt zich momenteel op het besouderen van dergelijke factoren en het onderbrengen van deze variabelen in een toetsbaar verklaringsmodel. Zowel biologische als psychosociale variabelen zijn potentieel van belang hierin (Jolles, 1985). Veel studies suggereren dat biomedische factoren een grote rol spelen. Zo is er door de onderzoeksgroep (Houx e.a., 1991a, 1991b, 1993; Jolles e.a., 1993) gevonden dat oest in het leven doorgemaakte gezondheidsfactoren geassocieerd zijn met een verminderde cognitieve prestatie, vooral op latere leeftijd. Dit is het concept van 'biological life events' (BLE). Voorbeelden van BLE zijn: het doorgemaakt hebben van operaties onder algehele anesthesie of herhaald licht hersentrauma, of langdurig gebruik van alcohol of psychoactieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen. Daarnaast zijn ook psychosociale factoren zoals langdurige overwerktheid en een laag opleidingsniveau mogelijk van invloed. De onderzoekers nemen aan, dat cognitieve functies en vaardigheden die toch al werden aangedaan door de fysiologische veroudering nog extra verminderen door genoemde leeftijdsextrinsieke factoren (Jolles e.a., 1995b).

DOELSTELLINGEN VAN MAAS

MAAS stelt zich ten doel om de veronderstelde samenhang van de cognitieve veroudering en de verschillende beschermende en risicofactoren in kaart te brengen. Risicofactoren zijn de genoemde BLE of langdurige omgevingsstress. Mogelijk beschermende factoren zijn een hoge opleiding of goede sociaal economische status (SES). Een centrale hypothese is, dat mensen met een verminderde hersenreservecapaciteit (Satz, 1993) een grotere kans hebben op de ontwikkeling van psychopathologie. Consequentie van deze stelling is, dat gedeprimeerdheid het gevolg kan zijn van subtiele veranderingen

in cognitief functioneren. Iemand die minder controle heeft over zintuiglijk binnenkomende informatie, iemand die minder efficiënt zoekt in het geheugen en meer moeite moet doen om dagelijkse activiteiten uit te voeren die tot dan toe 'op de ruggengraat werden uitgevoerd' heeft een grotere kans op de ontwikkeling van beleevingsproblemen of psychopathologie. Ook angst, het ontstaan van burn-out, slechtere subjectieve kwaliteit van leven, dysthymie en andere relatief 'lichte' vormen van psychopathologie hangen volgens deze hypothese samen met cognitieve achteruitgang. Dergelijke psychopathologie kan voor betrokkene een grote negatieve invloed hebben op het functioneren. Het toetsen van deze en verwante hypothesen behoort tot de hoofddoelstellingen van MAAS.

Methodologie en algemene opzet

STEEKPROEFKADER

Deelnemers aan MAAS zijn betrokken uit het patiëntenbestand van het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH), dat wordt beheerd door de vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht (Metsemakers e.a. 1992). Het RNH is een samenwerkingsverband van 22 huisartspraktijken, voornamelijk in de regio Zuid-Limburg. Personen met gediagnosticeerde pathologie van het centrale zenuwstelsel met mogelijke gevolgen voor het cognitief functioneren werden aanvankelijk van deelname aan de studie uitgesloten: cerebrovasculaire ziekten, tumoren en congenitale malformaties, multipale sclerose, parkinsonisme, epilepsie, dementie, organische psychose, schizofrenie, affectieve psychose en mentale retardatie. Verder diende de score op de Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein e.a., 1975) niet suggestief te zijn voor cognitieve stoornissen (d.w.z. score = 24).

OPZET

De eerste, cross-sectionele fase van MAAS bestond uit vier cross-sectionele panel-studies die plaatsvonden in 1993-1995. De longitudinale follow-up wordt uitgevoerd in de periode 1996-2006. In de longitudinale fase vinden de herhalingsmetingen plaats in ieder panel, en wel om de drie jaar bij personen ouder dan vijftig jaar, en om de zes jaar bij personen jonger dan vijftig jaar. De eerste follow-up vond plaats in de jaren 1996-1998. De tweede follow-up wordt uitgevoerd tussen 1999 en 2001. De studie omvat hiermee voor ieder individu een tijdspanne van minimaal twaalf jaar. Aan de eerste panel-studie ging een postaal vragenlijstonderzoek vooraf onder ruim tweeduizend personen uit het RNH (zie verder). Binnen ieder panel werd gestratificeerd

naar leeftijd (twaalf discontinue klassen van 25 ± 1 jaar, 30 ± 1 jaar, 35 ± 1 jaar, ..., 80 ± 1 jaar), geslacht, en niveau van beroepsmatig functioneren ('level of occupational achievement', LOA, in twee klassen). De bedoeling van de stratificatie op deze achtergrondkenmerken is om vertekening in uitkomstvariabelen beter te kunnen controleren. De volledige inclusieprocedure wordt elders beschreven (Jolles e.a., 1995a; Van Boxtel, 1997a).

KERNVARIABLEN

Informatie die van deelnemers wordt verzameld is grofweg in te delen in drie clusters: medisch-biologisch, psychosociaal en neurocognitief.

- a *Medisch-biologische variabelen.* Als aanvulling op de RNH-morbiditeitsstatus wordt een morbiditeitsvragenlijst afgenomen, waarmee specifieke aandoeningen kunnen worden vastgesteld en nadere informatie wordt verkregen over zorgconsumptie en medicijngebruik. Tijdens het testonderzoek vindt basale antropometrie plaats (lengte/gewicht, taille/heup omtrek, hoofdomtrek). Tevens wordt de bloeddruk gedurende een half uur herhaaldelijk gemeten, en wordt de functie van oog en oor bepaald. Er wordt bloed afgenomen ten behoeve van specifieke bepalingen (o.a. micronutriënten, apo-E).
- b *Psychopathologie, psychosociale variabelen en functionele status.* In de uitgebreide MAAS-vragenlijst is een aantal standaardlijsten opgenomen met betrekking tot:
 - psychologisch functioneren, zoals de Symptom Check List (SCL-90) subschalen angst/depressie en slaap;
 - metageheugen, de Metamemory in Adulthood (MIA);
 - affect, de Positive and Negative Affect Scale (PANAS);
 - depressiviteit, de Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D);
 - levenssatisfactie, de Satisfaction with Life Scale (SWLS);
 - functionele status, de Vragenlijst Omtrent Ervaren Gezondheid (VOEG-21), rand-36, COOP/WONCA-functiekaarten, neurovegetatieve klachten;
 - vragen over beroepsmatig functioneren, sociale omgeving en leefstijlen.
- c *Neurocognitieve variabelen.* Voor MAAS zijn tests geselecteerd die in eerder (neuropsychologisch) onderzoek gevoelig zijn gebleken voor diffuse hersenschade en effecten van veroudering. Immers, geheugenklachten kunnen bepaald zijn door een objectieve achteruitgang in het proces van geheugenopslag of in het terugzoeken uit het geheugen, maar ook door disfuncties in andere neurocognitieve functies. Een geheugenklacht kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een stoornis in de aandacht of concentratie, maar kan ook samenhangen met een algemene traagheid, waardoor

zintuiglijke prikkels minder efficiënt worden verwerkt. Ook problemen met planning en gedragsorganisatie, *e.g.* executieve functies kunnen debet zijn aan de functiestoornissen. Daarom is een onderzoeksbatterij samengesteld waarin genoemde functies en vaardigheden worden gemeten. Voor een nadere beschrijving van de relevante neuropsychologische en neurocognitieve instrumenten wordt verwezen naar Jolles *e.a.* (1998) en Møller *e.a.* (1998).

PRE-KLINISCH ONDERZOEK

Wanneer daartoe aanleiding is, wordt in de follow-up-fase – naast het screenend medisch en cognitief onderzoek – aanvullend onderzoek verricht. Personen die op een aantal psychometrische criteria cognitieve achteruitgang vertonen, of bij wie aanwijzingen worden gevonden voor beginnende dementie (MMSE en gedragsobservatielijst (DECO: Détérioration Cognitive Observée)) of depressiviteit (CES-D), worden uitgenodigd voor een klinisch diagnostisch onderzoek door een arts en een neuropsycholoog. Met behulp van het CAMDEX-N-protocol (Nederlandse versie van de Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) kan eventueel bestaande psychopathologie worden vastgesteld, zoals beginnende dementie of depressie. Verder vindt er bij deze personen MRI-onderzoek van de hersenen plaats. Speciaal wordt hierbij gekeken naar afwijkingen in de witte stof en het volume van specifieke hersendelen (*o.a.* hippocampus, temporale kwab en entorhinale cortex).

ADNEXSTUDIES

Het gehele cross-sectioneel-longitudinale onderzoek wordt aangeduid met de naam MAAS. In het kader hiervan is een groot aantal zogenaamde 'adnex-studies' uitgevoerd. Dit zijn studies die deels gebruik maken van het steekproefkader of van een deel van de resultaten, bijvoorbeeld ter contrast met een gerichte studie bij patiënten (depressieve ouderen, ouderen met 'mild cognitive impairment' of ouderen met dementie/ziekte van Alzheimer).

Resultaten: de neurocognitieve bevindingen

RESPONS

Van de in totaal ruim tienduizend personen die via de huisarts werden aangeschreven ten behoeve van het cross-sectionele deel van het onderzoek bleek 43 procent bereid tot deelname. Personen van middelbare leeftijd

toonden meer belangstelling voor deelname dan de jongste en oudste groepen. Verder waren vrouwen in de jongste groepen eerder geneigd om deel te nemen (het omgekeerde was het geval in de oudere leeftijdscategorieën) en doorgaans toonden hoger opgeleide personen meer belangstelling voor deelname. Er bleek geen duidelijk verschil te bestaan tussen de uiteindelijke deelnemers en niet-deelnemers aan het testprogramma wat betreft door de huisarts geregistreerde medische problemen.

GEHEUGEN EN SNELHEID BIJ HET OUDER WORDEN

Conform eerder onderzoek werd vastgesteld dat de achteruitgang van het cognitief functioneren vanaf de jong-volwassenheid consistent en meetbaar is. Opmerkelijk is het feit dat vanaf 35 tot veertig jaar reeds een duidelijk prestatieverschil waarneembaar is. Dit verschil is het meest uitgesproken op tests voor actief oproepen van informatie uit het geheugen, en hier lijkt van een discontinuïteit met leeftijd sprake te zijn. Personen van 35 tot veertig jaar presteren op uitgestelde herinnering al minder dan jong-volwassenen. Daarentegen blijkt de uitgestelde herkenning nauwelijks achteruit gegaan; de passieve herkenning blijft constant tot het senium. Op de snelheid van informatieverwerking zijn deze bevindingen nog meer uitgesproken. De prestatie op een eenvoudige snelheidstest (bijv. Stroop-test I: kleurnamen lezen) neemt langzamer af met de leeftijd dan die op een complexe test (Stroop-test III: kleur/woordinterferentie). Ook voor andere cognitieve snelheidstests werden dergelijke bevindingen gedaan. Dit suggereert dat inderdaad bepaalde cognitieve functies eerder achteruitgaan dan andere, in het bijzonder de snelheid van informatieverwerking in complexe taaksituaties, en prestaties die beroep doen op het actief zoeken in het werkgeheugen.

BIOLOGICAL LIFE-EVENTS: NEUROTRAUMA EN ANESTHESIE

Ouderen blijken jaren na een licht hersentrauma slechter te presteren op diverse neurocognitieve tests (Bohnen e.a., 1992, 1993; Houx, 1991a; Houx e.a., 1993). Er bestaat geen interactie met leeftijd. De resultaten suggereren dat een licht schedel-hersentrauma de 'normale' leeftijdgeassocieerde achteruitgang vervroegt. Ook ten aanzien van het whiplashtrauma zijn soortgelijke bevindingen gedaan (Klein e.a., 1996, 1997). In een grote internationale studie op veertienhonderd ouderen (waarvan 150 in Maastricht) die werden onderworpen aan een operatie onder algehele anesthesie blijkt circa 10 procent van de ouderen na drie maanden nog gevolgen te ondervinden (Møller e.a., 1998). In de MAAS-studie kon dit niet bevestigd worden op een geselecteerde groep van erg gezonde mensen. De personen die ooit een ope-

ratie hadden ondergaan, hadden een soortgelijke prestatie als gematchte controles (Dijkstra e.a., 1998).

Gezondheid en cognitief functioneren

LICHAMELIJKE 'FITHEID'

Een gezonde levensstijl waarin fysieke fitheid een belangrijke plaats heeft, vergroot de cerebrale perfusie en leidt tot activering van hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve processen (Chodzko-Zajko & Moore, 1994). Theoretisch zal daarom fysieke fitheid mogelijk een rol spelen in preventie van leeftijdsgelateerde cognitieve achteruitgang. In de MAAS-studie werd met een vragenlijst het gemiddelde dagelijkse energieverbruik gemeten en met een fietsergometertest (Van Boxtel e.a., 1996, 1997b) het aërobe uithoudingsvermogen (Van Boxtel e.a., 1997c). Een hoger niveau van lichamelijke fitheid bleek samen te hangen met een betere prestatie op de snelheid van informatieverwerking. Het belang van fitheid lijkt toe te nemen met het ouder worden.

MORBIDITEIT

Bepaalde aspecten van lichamelijke gezondheid zijn herhaaldelijk in verband gebracht met zowel normale als pathologische veroudering van cognitieve functies. Op de eerste drie panels ($n = 1360$) is nagegaan wat de voorspellende waarde is voor cognitieve functies van door de huisarts geregistreerde morbiditeit (Van Boxtel e.a., 1995). Afhankelijke variabele was de prestatie op tests voor onder andere geheugen en twee aspecten van de informatieverwerkingssnelheid (simpel en complex). Uit de verschillende regressieanalyses waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau kwam naar voren dat diabetes mellitus sterk negatief geassocieerd was met de prestatie binnen alle onderzochte cognitieve domeinen. De voorspellende waarde van het hebben van insulineafhankelijke en insulineonafhankelijke diabetes was in omvang vergelijkbaar en kwam statistisch overeen met het effect van twintig jaar 'cognitief ouder' zijn. Voorts werden negatieve associaties gevonden tussen chronische bronchitis en informatieverwerking. Ook werd een dergelijk verband gevonden tussen leeftijdgerelateerd gehoorverlies en verbaal geheugen. Enkelvoudige of in een predictor samengevoegde cardiovasculaire morbiditeit (incl. hypertensie) bleek niet gerelateerd aan testprestaties (Van Boxtel e.a., 1998a).

VASCULAIRE RISICOFACTOREN

Vooral epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren voor pathologische cognitieve veroudering (i.e. dementie) heeft laten zien dat het vasculaire risicoprofiel voorspellende waarde kan hebben voor de hersenfunctie. De bloeddrukstatus is hieruit steeds als belangrijkste factor naar voren gekomen. Een van de wegen waarlangs vasculaire risicofactoren de cognitieve status kunnen beïnvloeden is via veranderingen in de cerebrale microvasculatuur en hierdoor veroorzaakte diffuse schade in corticale en subcorticale hersengebieden (m.n. de 'witte stof'). Deze schade kan klinisch lange tijd onopgemerkt blijven, totdat de integriteit van functionele systemen dermate is verstoord dat er klachten ontstaan. Er is nagegaan of vasculaire risicofactoren als bloeddrukstatus, rookgedrag en vetverdeling (taille-heupratio en Quetelet-index) een rol spelen in niet-pathologische cognitieve veroudering.

Een mogelijke samenhang met cognitieve testprestatie werd onderzocht in de eerste twee panels van in totaal 936 personen (Van Boxtel e.a., 1997b). Na correctie voor leeftijd, sekse en educatie bleek er geen duidelijk verband te bestaan tussen (herhaald gemeten) systolische of diastolische bloeddruk, rookgedrag of vetverdeling enerzijds en verschillende aspecten van cognitieve vaardigheden anderzijds. Deze resultaten kwamen overeen met de bevindingen in de bovengenoemde morbiditeitsstudie. Daarin bleek cardiovasculaire morbiditeit niet gerelateerd te zijn met testprestatie (Van Boxtel e.a., 1997b). Echter, wanneer individuen die volgens normale criteria een hoge bloeddruk hebben (= 140/90 mmHg) werden vergeleken met normotensieve individuen die zijn gematcht voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau, bleken hypertensieve individuen wat slechter te presteren op een compound-score voor cognitieve snelheid. Analyses op longitudinale cognitieve veranderingen in MAAS laten zien dat zowel diabetes als hypertensie een voorspeller zijn voor werkelijke achteruitgang in de driejaars-follow-up bij participanten ouder dan vijftig. Dit betekent dat vasculaire risicofactoren op termijn de cognitieve restcapaciteiten van oudere individuen kunnen verminderen.

Bloeddruk is een dynamisch concept en resultaten van onderzoeken bij hypertensieve patiënten suggereren dat het afvlakken van het normale 24-uurs-bloeddrukritme het risico op orgaanschade in hart, nieren en het brein vergroot (Verdecchia, 2000). Om de relevantie van dit mechanisme bij verouderende individuen te onderzoeken maten we de 24-uurs-ambulante bloeddruk in 115 deelnemers aan MAAS van gemengd hypertensieve status (Van Boxtel e.a., 1996, 1998b). Een kleiner verschil tussen de gemiddelde dagelijkse en de gemiddelde nachtelijke bloeddruk was in deze (vnl. normotensieve) groep geassocieerd met een slechtere prestatie op verbaal geheugen en verminderde informatieverwerkingssnelheid. Dit kan betekenen dat

hersenvoeranderingen optreden als gevolg van een verstoord dag/nachtritme in de bloeddruk. Deze hypothese wordt momenteel getest in hypertensieve patiënten van wie zowel de neuropsychologische status als structurele hersenafwijkingen (witte-stoflaesies gemeten met MRI) worden gemeten.

ZINTUIGLIJKE STOORNISSEN

In zowel het onderzoek naar de normale cognitieve veroudering als het klinisch onderzoek van patiënten met cognitieve stoornissen kunnen de resultaten van het neuropsychologisch onderzoek in negatieve richting vertekend worden door de verandering in zintuigfunctie die bij veel ouderen optreedt. Het effect van subtiel gehoorverlies op verbaal geheugen werd bestudeerd in een panel van MAAS ($n = 453$; Van Boxtel e.a., 2000). Na controle voor leeftijd, geslacht, opleiding en een maat voor informatieverwerkingssnelheid werd gevonden dat een mild tot matig gehoorverlies een significant voorspellende waarde had voor een verminderd verbaal geheugen. Geconcludeerd werd dat auditief toegediende verbale geheugentests tot onderschatting kunnen leiden van het werkelijke verbaal geheugen, vooral in ouderen met een onbekende gehoorstatus. Deze bevinding kan implicaties hebben voor de diagnose dementie in klinische settings waar geheugenfunctie vaak wordt beoordeeld aan de hand van auditief aangeboden tests.

Subjectief en objectief cognitief functioneren

VERGEETACHTIGHEID

Zoals bekend uit eerder onderzoek klagen veel mensen over vergeetachtigheid. Aan ruim tweeduizend respondenten in MAAS is gevraagd of zij zichzelf vergeetachtig vonden (Ponds e.a., 1997). De leeftijdsrange was 24 tot 86 jaar. Circa 40 procent van alle mensen vond zichzelf vergeetachtig. Zoals verwacht is er een duidelijke toename in vergeetachtigheid met leeftijd (Commissaris e.a., 1996a, 1998). Opvallend was echter het grote aantal jongeren dat zichzelf vergeetachtig vond (ca. 30%). De verwachting was dat ouderen hun vergeetachtigheid als meer hinderlijk zouden ervaren of dat men hierover meer bezorgd zou zijn. Dit bleek niet het geval. De ervaren hinder en zorg over de vergeetachtigheid verschilde nauwelijks tussen leeftijdsgroepen. Terugvertaald naar de algehele populatie gaat het hier dus om een zeer omvangrijke groep met geheugenklachten.

Behalve met leeftijd bleek vergeetachtigheid sterk samen te hangen met opleiding, subjectieve gezondheid (m.n. klachten over vitaliteit) en stemming. Personen die lager waren opgeleid, meer gezondheidsproblemen aan-

gaven en meer depressieve klachten hadden, beoordeelden zichzelf vaker als vergeetachtig. Wanneer gevraagd werd naar mogelijke oorzaken van vergeetachtigheid, dan bleek er een duidelijke tweedeling te bestaan tussen jongeren en ouderen. Ouderen noemden leeftijd als belangrijkste oorzaak voor hun vergeetachtigheid, terwijl personen die jonger zijn dan vijftig jaar vaak omkeerbare oorzaken noemden zoals spanningen, emotionele problemen en onvoldoende concentratie.

GLOBALE COGNITIEVE ACHTERUITGANG

Nagegaan werd of de vaak beschreven achteruitgang in cognitieve vermogens ook in het subjectieve oordeel over die vermogens is terug te vinden (Ponds e.a., 2000). Met dit doel werd aan dezelfde groep van tweeduizend proefpersonen gevraagd of men ook achteruitgang ervoer wat betreft snelheid van denken en beslissingen nemen, concentratie en verdeelde aandacht. Dit bleek duidelijk het geval. Personen die een vermindering van het geheugen rapporteren, ervoeren ook een vertraging van het denken en hadden aandachtsproblemen. Subjectieve cognitieve veroudering betreft dus meer dan alleen achteruitgang van het geheugen, maar is veeleer globaal van aard, wat overeenkomt met de bevindingen bij testonderzoek. Voorts bleek dat er geen cognitieve achteruitgang gerapporteerd werd wanneer proefpersonen zichzelf vergeleken met leeftijdsgenoten.

Een samenhang tussen de prestatie op geheugentests en die op vragenlijsten over het subjectief functioneren van het geheugen bleek in MAAS nageenough te ontbreken. De leeftijdsgecorrigeerde correlatie tussen het algemene oordeel van deelnemers over het eigen cognitieve functioneren en een prestatie-index op een breed scala aan cognitieve tests varieert tussen de 0 en 0,08. (Ponds e.a., 2000). Testprestaties blijken ook maar een gering deel van de variantie op de MIA-scores (zie verderop) te verklaren (Ponds e.a., 1998). Deze opvallende discrepantie tussen objectieve metingen van het geheugen en het subjectieve oordeel over het geheugen, heeft naar alle waarschijnlijkheid vooral te maken met ideeën die ouderen hebben over hun eigen geheugenfunctioneren (Ponds & Jolles, 1996a). Dit laatste wordt wel aangeduid met de term 'memory self-efficacy' – geheugenzelfvertrouwen. Dit zelfvertrouwen kan laag zijn, mogelijk gevoed door stereotype opvattingen over het afnemen van het geheugen bij het ouder worden of door angst dement te worden. Het vertrouwen dat mensen hebben in hun eigen geheugen correspondeert dus niet noodzakelijk met hun potentiële geheugencapaciteit. Niettemin is het bepalend voor het dagelijkse geheugengedrag: iemand die bang is dat zijn geheugen slecht is, kan verkrampen en een vorm van sociale fobie en zelfs 'vergeetfobie' ontwikkelen (Ponds e.a., 1995; Verhey e.a., 1991).

METAGEHEUGEN

De term metageheugen verwijst naar kennis en verwachtingen die mensen hebben over het functioneren, de ontwikkeling en de capaciteit van het eigen geheugen, alsmede het geheugen in het algemeen. Een bekende en door MAAS vertaalde en ingekorte metageheugenvragenlijst is de vragenlijst *Metamemory in Adulthood* (MIA). De MIA bestaat uit zeven subschalen die kunnen worden omschreven als strategiegebruik, algemene kennis over de werking van het geheugen, inschatting van eigen geheugencapaciteit, ervaren achteruitgang van het geheugen, 'geheugenangst', geheugenmotivatie en ervaren controle over het eigen geheugen. De vragenlijst is in MAAS bij inmiddels ruim drieduizend proefpersonen afgenomen (Ponds & Jolles, 1996b; Ponds e.a., 1998), waarbij onder andere gekeken is naar eventuele leeftijds-, geslachts- en opleidingsverschillen. Leeftijdseffecten werden gevonden voor capaciteit (ouderen geringere geheugencapaciteit), geheugenachteruitgang (ouderen meer achteruitgang), geheugenangst (ouderen gaven aan meer angst en spanning te ervaren op momenten dat er een beroep wordt gedaan op het geheugen) en motivatie (ouderen waren meer gemotiveerd goed te presteren in alledaagse geheugensituaties).

In de literatuur wordt vaak gesuggereerd dat de geheugenproblemen van ouderen mede veroorzaakt worden door onvoldoende kennis van het geheugen en vooral te weinig gebruik van geheugenstrategieën. Uit dit onderzoek bleek echter dat op zowel de kennis- als de strategieschaal van de MIA geen leeftijdsverschil bestond. Er werden nagenoeg geen geslachtsverschillen gevonden, terwijl opleidingseffecten (gecorrigeerd voor leeftijd) met name zichtbaar werden bij geheugenangst (personen met lagere opleiding hadden meer angst), motivatie en geheugenachteruitgang (lagere opleiding was geassocieerd met achteruitgang). Recent onderzoek in dezelfde groep laat zien dat personen die sociaal en lichamelijk actief zijn, hun geheugen positiever beoordelen (meer capaciteit, minder achteruitgang), ook wanneer gecontroleerd wordt voor leeftijd, opleiding en gezondheid (Stevens e.a., 1999).

Arbeidsomgeving en milde cognitieve disfunctie

Werkkenmerken zijn tot nu toe zelden in verband gebracht met leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang. De invloed van werkkenmerken op het cognitief functioneren is een aparte bestudering waard, omdat er voor de meeste mensen sprake is van een langdurige blootstelling aan deze omgevingsomstandigheden. Bovendien zijn de aard van of de inzet in het werk gewoonlijk makkelijker te veranderen dan andere determinanten van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang, zoals ziekten of diverse biologische

variabelen. Specifiek is er gekeken naar het protectieve effect van mentale werkbelasting en het negatieve effect van blootstelling aan stoffen met een mogelijke invloed op hersenfunctie. Omdat er weinig bekend is over de mogelijkheid van subtiele veranderingen in hersenfuncties als gevolg van blootstelling aan deze beschermende factoren en potentiële risicofactoren is hun invloed onderzocht op de ontwikkeling van milde cognitieve disfunctie in een niet-dementerende populatie (Bosma e.a., 2000a; Møller e.a., 1998; Ritchie & Touchon, 2000).

MENTALE WERKBELASTING EN MILDE COGNITIEVE DISFUNCTIE

De 'Use it or lose it'-hypothese veronderstelt dat specifieke mentale stimuli, gedurende de jeugd alsook de volwassenheid, personen mentaal fit maken en houden (Orrel & Sahakian, 1995; Swaab, 1991). Blootstelling aan een hoge mentale belasting op het werk zou daarom een protectieve factor zijn tegen vroegtijdige cognitieve achteruitgang. Deze hypothese is onderzocht met behulp van de longitudinale data van de MAAS-studie. Personen met een hoge mentale werkbelasting bleken gedeeltelijk te worden beschermd tegen de ontwikkeling van milde cognitieve disfunctie gedurende de driejaars-follow-up. Personen met een gemiddeld niveau van psychologische taakeisen op het werk hadden 33 procent minder risico op het ontwikkelen van milde cognitieve disfunctie dan personen met weinig taakeisen op het werk. Personen met veel psychologische taakeisen op het werk hadden zelfs een 80 procent lager risico. De bevindingen waren niet gebaseerd op verschillen in leeftijd, geslacht, opleidingsniveau en follow-up-intervalduur. De MAAS-bevindingen ondersteunen derhalve de hypothese dat mentale belasting een bescherming kan geven tegen milde cognitieve disfunctie in niet-dementerende personen. Dit suggereert het belang te streven naar minder monotone arbeid en de mogelijkheden voor afwisselende en voldoende interessante en mentaal belastende werkzaamheden te vergroten (Bosma e.a., 2000b).

BLOOTSTELLING AAN CHEMISCHE STOFFEN EN MILDE COGNITIEVE DISFUNCTIE

Een andere mogelijkheid met betrekking tot de rol die arbeidsgelateerde factoren kunnen spelen in de cognitieve veroudering heeft betrekking op de rol van werkgerelateerde blootstelling aan allerlei chemische stoffen. Zo zijn er veel aanwijzingen dat schilders door de chronische blootstelling aan vluchtige oplosmiddelen op laatmiddelbare leeftijd veelvuldig blijken te lijden aan een syndroom van cognitieve klachten, moeheid, en slechte prestaties op cognitieve tests. Echter, nog weinig studies hebben blootstelling aan verschillende stoffen onderzocht in een longitudinale populatiestudie (Hart-

man, 1988). Daarom is in MAAS onderzoek gedaan naar de mogelijkheid dat bepaalde beroepen meer dan andere geassocieerd zijn met een slechter cognitief functioneren. Het betreft hier opnieuw 830 mannen en vrouwen tussen de vijftig en tachtig jaar die zowel op baseline als gedurende de follow-up geen dementie hadden. Alle personen rapporteerden of ze frequent blootgesteld worden of werden aan organische oplosmiddelen, zware metalen, pesticiden en andere chemische stoffen.

Personen die rapporteerden dat zij frequent waren blootgesteld aan pesticiden hadden een vijf keer zo grote kans op milde cognitieve disfunctie dan de niet-blootgestelde personen. Blootstelling aan pesticiden bleek ook gerelateerd aan nieuwe gevallen van milde cognitieve disfunctie gedurende de driejaars-follow-up. Vooral boeren en plantsoenarbeiders -beroepen met veel kans op blootstelling aan pesticiden- hadden sterk verhoogde risico's. Blootstelling aan organische oplosmiddelen, metalen en andere chemicaliën was niet gerelateerd aan milde cognitieve disfunctie. De bevindingen waren niet gebaseerd op verschillen in opleiding, leeftijd, geslacht en longitudinale follow-up-duur. Deze effecten kunnen een weerspiegeling zijn van subtiele veranderingen in hersenfuncties als gevolg van blootstelling aan (bepaalde) bestrijdingsmiddelen (Bosma e.a., 2000a).

Cognitieve veroudering, begeleiding en behandeling

INVENTARISATIE VAN DE BEHOEFTE AAN BEHANDELING

Een factor die onzekerheid en bezorgdheid over een verminderend geheugen versterkt is het feit dat er nauwelijks informatie is over normale vergeetachtigheid en over de veranderingen die bij veroudering optreden in het geheugen, noch over de verschillen tussen normale vergeetachtigheid en dementie. Dergelijke informatie zou het aantal mensen met onnodige zorgen hierover sterk kunnen verminderen. Daarom is informatie verzameld over de subjectieve vergeetachtigheid van mensen en hun behoefte aan informatie of gerichte interventies, zoals bezoek aan een specialist, geheugentraining of medicatie (Commissaris e.a., 1998).

Alle mensen in MAAS werd gevraagd of zij medicijnen gebruikten 'die niet door een dokter zijn voorgeschreven' ten einde hun cognitief functioneren of vitaliteit te verhogen. Het ging hierbij om vitaminepreparaten, homeopathische geneesmiddelen en andere middelen die zonder recept verkrijgbaar zijn. In totaal gebruikte 11 procent van de onderzochte groep dit type medicatie gedurende minstens een maand, ouderen vaker dan jongeren. Gebruikers waren vaker bezorgd over hun vergeetachtigheid en hadden vaker een partner met dementie.

Ruim 11 procent van 764 mensen die zichzelf als vergeetachtig beschrijven, heeft overwogen om behandeling te zoeken voor hun geheugenklachten, of om daarover informatie te zoeken, of hebben dat ook daadwerkelijk gedaan. Zij ondervinden meer hinder in het dagelijks leven en zijn meer bezorgd dan de groep die nooit een behandeling heeft overwogen. Er was geen verschil in geslacht, kennisniveau, locus of control, en mensen met en zonder een demente naaste. Hoger opgeleiden hebben vaker overwogen om informatie of behandeling te zoeken. De behoefte aan een brochure of informatiebijeenkomst bleek het grootst (37%), gevolgd door een cursus of training (29%), een consult bij een huisarts of een specialist (20%) of medicijnen (12%).

Vervolgens werd iedereen in MAAS die zichzelf als vergeetachtig beschouwde gevraagd: 'Bent u geïnteresseerd in participatie aan een behandeling met medicijnen die mogelijk een positief effect hebben op de werking van uw geheugen?' Deze vraag werd beantwoord door alle 764 vergeetachtige mensen. Bijna 47 procent bleek geïnteresseerd in een behandeling met geneesmiddelen. Deze mensen zijn meer bezorgd over hun vergeetachtigheid dan mensen die geen interesse hebben in een dergelijke behandeling. Zij ervaren ook meer hinder in het dagelijks leven en zij blijken ouder te zijn. Bovendien blijkt dat mannen meer geïnteresseerd zijn in geneesmiddelen dan vrouwen. Ten slotte tonen de resultaten aan dat mensen die reeds (niet door de arts voorgeschreven) medicijnen gebruiken of hebben gebruikt voor de verbetering van het geheugen meer geneigd zijn te participeren aan een behandeling met medicatie dan mensen die nooit deze medicatie hebben gebruikt.

EFFECTIVITEIT VAN EEN THERAPEUTISCH INTERVENTIEPROGRAMMA

De samenleving heeft een grote behoefte aan de ontwikkeling van interventieprogramma's ten einde rehabilitatiestrategieën, copingstijlen en kwaliteit van leven te verbeteren. Tot nu toe zijn er echter erg weinig systematische evaluaties uitgevoerd van behandelingen. Om die reden is op de Maastrichtse geheugenpolikliniek een behandelprogramma ontwikkeld, de Functie-Gerichte Begeleiding (FGB) voor ouderen met cognitieve stoornissen (Commissaris e.a., 1996b). FGB is een neuropsychologisch rehabilitatieprogramma dat psycho-educatie geeft door middel van individuele gesprekken. Ook groepsbijeenkomsten kunnen deel uitmaken van de behandeling. Patiënten ontvangen gedetailleerde informatie over hun neuropsychologische stoornissen en over geheugengerelateerde factoren. Het algemene doel is om het inzicht in cognitieve sterkten en zwakten te vergroten en patiënten te trainen effectiever om te gaan met de dagelijkse consequenties hiervan.

In een gecontroleerd behandelingsonderzoek is een groep van elf oudere patiënten behandeld met FGB. Een gematchte controlegroep kreeg een reguliere functietraining (FT) die was gericht op het trainen en hertrainen van leervermogen en geheugenvaardigheden. Bij FT werd geen informatie gegeven over persoonlijke stoornissen en manier van omgaan. De beide groepen werden vergeleken in hun effect op bezorgdheid, coping-gedrag en kennis. Het studiedesign was zodanig dat de effecten van beide programma's onafhankelijk van elkaar konden worden gemeten.

Uit de studie bleek het volgende:

- a FGB leidde tot meer kennis over cognitief functioneren dan FT; dit effect was nog steeds meetbaar na tien weken;
- b een combinatie van beide programma's was niet effectiever dan FGB alleen.

Het toegenomen kennisniveau van de FGB-groep was in overeenstemming met de verwachtingen gegeven het feit dat FGB gebruik maakte van educatie in sessie 2 en praktische adviezen in sessie 4. De resultaten laten zien dat deze patiëntengroep goed in staat is nieuwe informatie op te slaan, te onthouden en in het dagelijks leven te gebruiken.

Na het programma waren de patiënten van beide groepen significant minder bezorgd over hun geheugen, maar de patiënten van de FGB-groep zochten meer sociale steun dan de FT-groep. Dit geeft aan dat zij in het dagelijks leven een betere coping-strategie met betrekking tot geheugen en cognitieve problemen zijn gaan gebruiken. Deze bevinding is relevant, hoewel verwacht was dat er meer aspecten van coping in de experimentele groep zouden zijn verbeterd. Hoewel patiënten van de FGB-groep ook minder symptomen van depressie lieten zien na het programma, werd dit effect niet consistent gevonden in de evaluatie op week 10, en ook niet in de FT-groep na het ontvangen van FGB. Deze bevindingen geven aan, dat wat betreft depressie FGB niet direct therapeutisch van aard is.

Tot besluit

Zoals eerder al werd aangegeven, is een van de hoofddoelstellingen van MAAS het onderzoek naar determinanten van gangbare en ziekelijke vormen van cognitieve veroudering. Deze doelstelling is van belang voor de zorg voor mensen met dementie, want personen die op een bepaald moment door de arts als dement worden gediagnosticeerd, hebben vaak al jaren klachten over slechter onthouden, veranderde cognitie en persoonlijkheidsveranderingen. Ook lijken gedeprimeerdheid en een verminderde activiteit wat vaker voor te komen bij mensen in voorstadia van dementie. De kennis hierover is ech-

ter sterk gefragmenteerd. Er zijn geen grootschalige studies waarbij mensen met cognitieve klachten of stoornissen gedurende geruime tijd worden gevolgd. Alleen longitudinaal onderzoek kan antwoorden geven over determinanten van cognitieve stoornissen. De vervolgfases van MAAS kunnen in principe in deze behoefte aan gegevens voorzien.

De eerste gegevens uit de longitudinale fase van MAAS komen in 2000-2001 beschikbaar. Reeds nu is duidelijk dat gegevens rond de invloed van psychosociale omstandigheden, 'engagement' in fysieke, mentale en/of sociale activiteit, maar ook van biologische functies zoals van subklinische medische variabelen van groot belang zijn voor de incidentie van cognitieve disfuncties of stoornissen in affect. MAAS heeft een te kleine omvang om effectief de incidentie van dementie te kunnen meten; voor bepalen van de incidentie van psychopathologie, van stoornissen in affect, depressie, angst is de steekproef uitstekend geschikt. Vanwege het grote belang van verdiepende informatie over genetische factoren worden in ieder follow-up-onderzoek genetische markers bepaald, zoals apo-E-genotype en cortisol, maar ook bloedmarkers voor hersendegeneratie. Voorts wordt bij een grote steekproef van MAAS in de follow-ups een MRI-scan van de hersenen gedaan.

Omdat MAAS zoveel informatie heeft verzameld over demografie, gezondheid, klachten, biologische functies, cognitieve functies én psychosociale variabelen is MAAS in principe in staat om uitspraken te doen over de complexe onderlinge samenhang van deze factoren. MAAS staat open voor onderzoekers die met behulp van de unieke dataverzameling specifieke vragen willen beantwoorden.

Literatuur

- Bohnen, N.I., Twijnstra, A., & Jolles, J. (1992). Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85, 116-121.
- Bohnen, N.I., Twijnstra, A., & Jolles, J. (1993). Persistence of postconcussional symptoms in uncomplicated, mildly head-injured patients: A prospective cohort study. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 6, 193-200.
- Bosma, H., Boxtel, M. van, Ponds, R., Houx, P., & Jolles, J. (2000a). Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet*, 356, 912-913.
- Bosma, H., Boxtel, M. van, Ponds, R., Houx, P., & Jolles, J. (2000b). Mental work demands protect against cognitive decline: MAAS prospective cohort study. *Neurobiology of Aging*, 21, 532.
- Boxtel, M.P.J. van, Langerak, K., Houx, P.J., & Jolles, J. (1995). Self-reported physical activity, subjective health, and cognitive performance in older adults. *Experimental Aging Research*, 22, 363-379.
- Boxtel, M.P.J. van, Gaillard, C., Es, P.N. van, Jolles, J., & Leeuw, P.W. de (1996). Repeated automatic versus ambulatory blood pressure measurement: The effects of age and sex in a normal ageing population. *Journal of Hypertension*, 14, 31-40.

- Boxtel, M.P.J. van (1997a). *Physical health, vascular risk factors, and age-related cognitive decline* (ongepubliceerde doctoraatscriptie). Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Boxtel, M.P.J. van, Gaillard, C., Houx, P.J., Buntinx, F., Leeuw, P.W. de, & Jolles, J. (1997b). Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *Journal of Hypertension*, 15, 1069-1079.
- Boxtel, M.P.J. van, Paus, F.G.W.C., Houx, P.J., Adam, J.J., Teeken, J.C., & Jolles, J. (1997c). Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29, 1357-1365.
- Boxtel, M.P.J. van, Buntinx, F., Houx, P.J., Metsemakers, J.F.M., Knottnerus, J.A., & Jolles, J. (1998a). Prevalent morbidity as recorded by the general practitioner and cognitive performance in a normal aging population. *Journal of Gerontology - Medical Sciences*, 53a, M146-M154.
- Boxtel, M.P.J. van, Gaillard, C., Houx, P.J., Buntinx, F., Leeuw, P.W. de, & Jolles, J. (1998b). Is non-dipping in 24-hour ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *Journal of Hypertension*, 16, 1425-1432.
- Boxtel, M.P.J. van, Beijsterveldt, T. van, Houx, P.J., Antemuis, I.J.C., Metsemakers, J.F.M., & Jolles, J. (2000). Mild hearing impairment can reduce verbal memory performance in a healthy adult population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 147-154.
- Chodzko-Zajko, W.J., & Moore, K.A. (1994). Physical fitness and cognitive functioning in aging. In J.O. Holloszy (Ed.), *Exercise and sport sciences reviews* (vol. 22). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Commissaris, C.J.A.M., Jolles, J., Verhey, F.R.J., Ponds, R.W.H.M., Damoiseaux, V.G.M., & Kok, G. (1996a). Forgetfulness or dementia? Who is worried and why? *European Journal of Public Health*, 6, 297-299.
- Commissaris, C.J.A.M., Verhey, F.R.J., & Jolles, J. (1996b). A controlled study into the effects of psycho-education for patients with cognitive disturbances. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 429-435.
- Commissaris, C.J.A.M., Ponds, R.W.H.M., & Jolles, J. (1998). Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: Possibilities for health education and other interventions. *Patient Education and Counseling*, 34, 25-32.
- Dijkstra, J.B., Boxtel, M.P. van, Houx, P.J., & Jolles, J. (1998). An operation under general anesthesia as a risk factor for age-related cognitive decline: results from a large cross sectional population study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 1258-1265.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Hartman, D.E. (1988). *Neuropsychological toxicology. Identification and assessment of human neurotoxic syndromes*. New York: Pergamon Press.
- Houx, P.J., Vreeling, F.W., & Jolles, J. (1991a). Age-associated cognitive decline is related to biological life events. In K. Iqbal, D.R.C. McLachlin, B. Winblad & H.M. Wisniewski (Eds.), *Alzheimer's disease: Basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies*. Chichester: Wiley.
- Houx, P.J., Vreeling, F.W., & Jolles, J. (1991b). Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task. *Brain and Cognition*, 15, 246-260.
- Houx, P.J., & Jolles, J. (1993). Age-related decline of psychomotor speed: Effects of age, brain health, sex, and education. *Perceptual and Motor Skills*, 76, 195-211.
- Jolles, J. (1985). Early diagnosis of dementia: possible contributions from neuropsychology. In W.H. Gispen & J. Traber (Eds.), *Aging of the brain*. Berlin: Springer.

- Jolles, J. (1986). Cognitive, emotional and behavioral dysfunctions in aging and dementia. In D.F. Swaab, E. Fliers, M. Mirmiran, W.A. van Gool, F. van Haaren (Eds.), *Progress in brain research* (vol. 70). Amsterdam: Elsevier.
- Jolles, J., Houx, P.J., Vreeling, F.W., & Verhey, F.R.J. (1993). Cognitive aging, biological life events and primitive reflexes. *Neuroscience Research Communications*, 13, 547-50.
- Jolles, J., Houx, P.J., Boxtel, M.P.J. van, & Ponds, R.W.H.M. (Eds.) (1995a). *Maastricht aging study: Determinants of cognitive aging*. Maastricht: Neuropsych Publishers.
- Jolles, J., Verhey, F.R.J., Riedel, W.J., & Houx, P.J. (1995b). Cognitive impairment in elderly people: Predisposing factors and implications for experimental drug studies. *Drugs and Aging*, 7, 451-479.
- Jolles, J., Boxtel, M.P.J. van, Ponds, R.W.H.M., Metsemakers, J.F.M., & Houx, P.J. (1998). De Maastricht Aging Study (MAAS). Het longitudinale perspectief van cognitieve veroudering. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 29, 120-129.
- Klein, M., Houx, P.J., & Jolles, J. (1996). Long-term persisting cognitive sequelae of closed head injury and the effect of age. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 459-467.
- Klein, M., Ponds, R.W.H.M., Houx, P.J., & Jolles, J. (1997). Effect of test duration on age related differences in Stroop interference. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 77-82.
- Metsemakers, J.F.M., Höppener, P., Knottnerus, J.A., Kocken, R.J.J., & Limonard, C.B.G. (1992). Computerized health information in the Netherlands: A registration network of family practices. *British Journal of General Practice*, 42, 102-106.
- Møller, J.T., Cluitmans, P., Rasmussen, L.S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rab-bitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C.D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P.M., Kristensen, P.A., Biedler, A., Beem, H. van, Fraidakis, O., Silverstein, J.H., Benneken, J.E., & Gravenstein, J.S. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351, 857-861.
- Orrel, M., & Sahakian, B. (1995). Education and dementia. Research evidence supports the concept 'use it or lose it'. *British Medical Journal*, 310, 951-952.
- Ponds, R.W.H.M., Schmidt, A.J.M., De Lugt, M., Lulofs, R., Verhey, F.R.J., & Jolles, J. (1995). De angst om te vergeten: behandeling van functionele geheugenklachten. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 37, 62-69.
- Ponds, R.W.H.M., & Jolles, J. (1996a). Memory complaints in elderly people: The role of memory abilities, metamemory, depression, and personality. *Educational Gerontology*, 22, 341-357.
- Ponds, R.W.H.M., & Jolles, J. (1996b). The abridged Dutch Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire: Structure, and effects of age, sex, and education. *Psychology and Aging*, 11, 324-332.
- Ponds, R.W.H.M., Commissaris, C.J.A.M., & Jolles, J. (1997). Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population. *International Journal on Aging and Human Development*, 45, 207-221.
- Ponds, R.W.H.M., Rozendaal, N., & Jolles, J. (1998). Predictors of subjective memory as measured with the Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire. In R.W.H.M. Ponds, *Forgetfulness and cognitive aging. Prevalence, characteristics and determinants* (ongepubliceerde doctoraalscriptie). Maastricht: Universiteit Maastricht.
- Ponds, R.W.H.M., Boxtel, M.P.J. van, & Jolles, J. (2000). Age-related changes in subjective cognitive functioning. *Educational Gerontology*, 26, 67-81.
- Poon, L.W. (1985). Differences in human memory with aging: Nature, causes and clinical implications. In J.E. Birren & K.W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold.

- Rabbitt, P. (1990). Applied cognitive gerontology: Some problems, methodology and data. *Applied Cognitive Psychology*, 4, 143-149.
- Ritchie, K., & Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355, 225-228.
- Rowe, J.W., & Kahn, R.L. (1987). Human aging: Usual and successful. *Science*, 237, 143-149.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.
- Schaie, K.W. (1994). The course of adult intellectual development. *American Psychologist*, 49, 304-313.
- Stevens, F.C.F., Kaplan, C.D., Ponds, R.W.H.M., Diederiks, J.P.M., & Jolles, J. (1999). How ageing and social factors affect memory. *Age & Ageing*, 28, 379-384.
- Stones, M.J., Kozma, A., & Hannah, T.E. (1990). The measurement of individual differences in aging: The distinction between usual and successful aging. In M.L. Howe, M.J. Stones & C.J. Brainerd (Eds.), *Cognitive and behavioral performance factors in atypical aging*. New York: Springer.
- Swaab, D.F. (1991). Brain aging and Alzheimer's disease. 'Wear and tear' versus 'Use it or lose it'. *Neurobiology of Aging*, 12, 317-324.
- Verdecchia, P. (2000). Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*, 35, 844-851.
- Verheij, F.R.J., Ponds, R.W.H.M., Jolles, J., & Lugt, P.J.M. van der (1991). Een fobie voor vergeten: een nieuw psychogeriatrisch syndroom. *Medisch Contact*, 46, 575-576.